TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR LAKTACIDOSE BEI SAUERSTOFFMANGEL UND HERZKREISLAUFSCHÄDIGUNG

REINHARD KRÜGER

1972

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik München
Direktor: Prof. Dr. med. H. SCHWIEGK

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR LAKTACIDOSE BEI SAUERSTOFFMANGEL UND HERZKREISLAUFSCHÄDIGUNG.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Krüger
München 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. JAHRMÄRKER
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 1972

Herrn Prof.Dr.H.Jahrmärker gilt besonderer Dank für die Überlassung des interessanten Themas und die geduldige Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas.

Mein Dank gilt auch Frau C. Hörmann für die gewissenhafte Ausführung der optisch-enzymatischen Bestimmungen.

Die Untersuchungen wurden durch eine Sachbeihilfe (Prof.Jahrmärker) im Rahmen des SFB 37 der DFG (Restitution und Substitution innerer Organe) gefördert.

MEINEN ELTERN

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Laktacidose bei Sauerstoffmangel und Herzkreislaufschädigung.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... Seite 1

Einleitung ..... Seite 4

Methodik ..... Seite 6

Ergebnisse

A. Hypoxieversuche

a) Kontrollen und Normalwerte ..... Seite 11

b) 5 % O_2-Beatmung ..... Seite 14

c) 10 % O_2-Beatmung ..... Seite 17

B. Hypoxie kombiniert mit sog. ß-Rezeptoren-Blockern

a) 5 % O_2 + sog. ß-Rezeptoren-Blocker ..... Seite 25

b) 10 % O_2 + sog. ß-Rezeptoren-Blocker .... Seite 27

c) sog. ß-Rezeptoren-Blocker + Zimmerluft . Seite 29

C. Überblick über die Ergebnisse ..... Seite 31

Statistik ..... Seite 34

Diskussion ..... Seite 39

Literatur .....

Zusammenfassung

In experimentellen Untersuchungen an der Ratte sollte durch schwere Hypoxie einerseits und mittelschwere Hypoxie kombiniert mit Herzkreislaufschädigung andererseits die Entstehung einer Laktacidose studiert werden.

Die Versuche wurden an relaxierten, kontrolliert beatmeten und narkotisierten Ratten durchgeführt. Um eine arterielle Hypoxämie auszulösen, wurden die Versuchstiere mit Gasgemischen mit einem Sauerstoffgehalt von 5 bzw. 10 Vol% beatmet. Durch die kontrollierte Beatmung und einen CO_2-Gehalt von 5 Vol% in den Gasgemischen wurden Hyperventilation und Hypokapnie verhindert. Eine Herzkreislaufschädigung wurde durch hohe Dosen eines sog. ß-Rezeptoren-Blockers (Propranolol) i.v. erzeugt.

Im arteriellen Vollblut der Versuchstiere wurden folgende Größen bestimmt: Laktat- und Pyruvatkonzentration, der Quotient Laktat/Pyruvat (L/P), der pH-Wert, das aktuelle Bikarbonat und der O_2-Partialdruck. Simultane Kontrolluntersuchungen wurden an Ratten, die in gleicher Weise mit Zimmerluft beatmet wurden, vorge-

nommen.

Bei Beatmung mit 5 % O_2 fanden wir schon innerhalb 5 min einen hochsignifikanten Anstieg des Laktatspiegels und des Quotienten L/P, ebenso waren pH-Wert und Bikarbonat hochsignifikant erniedrigt. Diese ausgeprägte Laktacidose führte nach ca. 10 min Beatmung mit 5% O_2 zum Tod der Versuchstiere. Bei Beatmung mit 10 % O_2 wurde die Hypoxämie nach einer anfänglichen leichten Acidose von den Versuchstieren kompensiert: nach 30 min waren keine signifikanten Veränderungen in der Metabolitkonzentration und im Säure-Basenhaushalt mehr meßbar. Wurden jedoch hohe Dosen von sog. ß-Rezeptoren-Blockern injiziert, so kam es bei 10 % O_2-Beatmung zu einem hochgradigem und gegenüber der Vergleichsgruppe, die nur der 10 % O_2-Hypoxie ausgesetzt war, hochsignifikantem Laktatanstieg und metabolischer Acidose.

Die Untersuchungen erbrachten quantitative Befunde über die Veränderungen, welche eine Sauerstoffmangelatmung verschiedenen Ausmaßes unter den angewandten Versuchsbedingungen zur Folge hat, insbesondere wenn eine kompensatorische Hyperventilation ver-

hindert wird. Darüber hinaus wurde im systematischen Modellversuch gezeigt, daß die Toleranz gegenüber Sauerstoffmangel herabgesetzt ist, wenn eine gleichzeitige Herzkreislaufschädigung besteht und damit ein weiterer Kompensationsmechanismus beeinträchtigt ist.

Einleitung

Milchsäure entsteht unter Einwirkung der Laktatdehydrogenase durch Reduktion von Brenztraubensäure, dabei wird das reduzierte Coenzym NADH zu NAD oxydiert.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H} \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}$$

Kommt es zu einem Sauerstoffmangel am Ort des Kohlenhydratabbaues, so führt dies über einen Anstieg des NADH, wegen des verminderten Redoxpotentials, zu einem Anstieg des Laktats. Bei ausgeprägtem O_2-Mangel entsteht auf diese Weise eine metabolische Acidose, die Laktacidose.

Um einen Sauerstoffmangel gegenüber anderen Stoffwechselstörungen und Krankheiten, bei denen es auch zum Anstieg der Milchsäure im Blut kommen kann (6), abzugrenzen, wurde der Quotient aus Laktat- und Pyruvatkonzentration L/P gebildet, und von HUCKABEE (16) der Begriff des Exzesslaktats aufgestellt. Es wurden jedoch Bedenken gegen die Brauchbarkeit dieser Größen geäußert (11, 27, 1). Neuere Arbeiten von NEILL (26) und KEUL und Mitarb. (20) zeigten jedoch, daß der Quotient aus Laktat und Pyruvat einen guten Parameter für das Ausmaß einer Gewebehypoxie und Laktacidose darstellt. Verschiedene Forscher experimentierten mit

Ischämie (22), Hypoxämie und Anämie bei Tieren, um eine Milchsäurenacidose auszulösen. So arbeitete NEILL (26) mit anämischen Hunden, die er Muskelarbeit verrichten ließ. CAIN (5) experimentierte sowohl mit anämischen als auch hypoxämischen Hunden, wobei er die Hypoxämie durch Einatmen niederer O_2-Konzentrationen herbeiführte. LOWENSTEIN (24) machte Hunde chronisch hypoxisch, indem er am Herzen durch Einpflanzen der V. cava inf. in den linken Vorhof einen rechts-links shunt schuf. Von zahlreichen weiteren Autoren ist besonders HUCKABEE zu erwähnen, der mit seinen Arbeiten (16, 17, 18, 19) entscheidende Grundlagen über das Geschehen bei anaerobem Metabolismus schuf.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, bei Versuchstieren eine Laktacidose durch niedere O_2-Spannungen in der Inspirationsluft hervorzurufen und dabei besonders das Verhalten des pH-Wertes, des aktuellen Bikarbonates, der Laktatkonzentration und des Quotienten L/P im art. Vollblut zu beobachten. Durch kontrollierte Beatmung und CO_2-Angebot in der Inspirationsluft wurden Hyperventilation und Hypokapnie ausgeschaltet, weil durch diese Faktoren eine

Beeinflussung der Milchsäurekonzentration im Blut hervorgerufen werden kann (16, 8).

Von mehreren Autoren wurde das Auftreten einer Milchsäureerhöhung im Blut bei Kreislaufschock, Herzinsuffizienz und Myocardinfarkt beschrieben (14, 3, 30, 28, 25, 21). Treten zu einer Hypoxie noch cardiovasculäre Störungen, so manifestiert sich die Laktacidose auch bei O_2-Spannungen im Blut, die bei gesundem Kreislauf sonst ohne Milchsäureerhöhung toleriert werden, wie ELDRIDGE (9) bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz zeigen konnte.

Dies experimentell durch eine Myocardschädigung bei der Ratte nachzuvollziehen, war unsere zweite Aufgabe. Als Modell einer akuten Myocardschädigung diente die Kontraktilitätsminderung durch sog. ß-Rezeptoren-Blocker.

Methodik

Als Versuchstiere dienten Wistar-Ratten, von einem Gewicht zwischen 200 und 300 g (Tierzuchtanstalt Pau-

der Wistarart. Die Tiere wurden durch intraperitoneale Injektion von steriler Chloralhydratlösung narkotisiert. Die Dosis betrug 0,05 g pro 100 g Tiergewicht. Danach wurden die Ratten tracheotomiert, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, daß keine Blutungen auftraten. Bevor die Tiere anschließend über eine Trachealkanüle mit der Beatmungspumpe nach Schüler (Fa. Braun-Melsungen) beatmet wurden, erhielten sie Relaxantien. Die Injektion von Relaxantien erfolgte, um einen guten Übergang von der spontanen Atmung zur kontrollierten Beatmung zu schaffen, und um bei den Versuchen mit erniedrigtem O_2-Angebot Gegenatmung und Hyperventilation zu verhindern. Es wurden 0,01 mg Tubocurarin (Curarin-Asta^R), danach 1 mg/100g Succinylcholin (Lysthenon^R) intraperitoneal injiziert. Die Gabe von Tubocurarin, welches nicht depolarisierend wirkt, erfolgte um Muskelschäden und Milchsäurefreisetzung durch Succinylcholindepolarisation zu verhindern (7).

Für die Hypoxieversuche standen folgende Gasgemische zur Verfügung: 1.) 5% O_2 : enthaltend 5 Vol% Sauerstoff, 5 Vol% Kohlendioxyd und 90 Vol% Stickstoff. 2.) 10 % O_2 : enthaltend 10 Vol% Sauerstoff, 5 Vol% Kohlendioxyd und 85 Vol% Stickstoff. Es handel-

te sich um Prüfgase mit Certifikat der Firma Linde-Lohof. Die Gasgemische wurden über ein Reduzierventil und eine Waschflasche zur Beatmungspumpe geleitet. Vor Anwendung dieser Gasgemische wurden die Versuchstiere zunächst 5 min mit Zimmerluft beatmet um gleiche Ausgangsbedingungen herzustellen. Kontrolltiere wurden ständig mit Zimmerluft beatmet, die Kontrolluntersuchungen erfolgten simultan zu den Hypoxieversuchen.

An der Beatmungspumpe nach Schuler lassen sich Atemminutenvolumen und Atemfrequenz einstellen. Die richtige Einstellung dieser Größen wurde durch Kontrolle des pH-Wertes und des CO_2-Partialdruckes im arteriellen Blut nach der Methode von ANDERSEN u. Mitarb. (2) überprüft. Dazu stand eine Astrup-Mikro-Ausrüstung zur Verfügung. Atemfrequenz und Atemminutenvolumen lassen sich bei der Schulerpumpe mittels einer Relativskala getrennt einstellen. Mit Hilfe dieser Methodik ist eine Beatmung über längere Zeit möglich; bei Beatmung mit Zimmerluft fanden wir Blutgase und Metaboliten im Blut nach einer Stunde im Normbereich.

In einer zweiten Versuchsreihe, in der wir

zusätzlich zur Hypoxie eine akute Myocardinsuffizienz herbeiführen wollten, verfuhren wir wie folgt: Hohe Dosen von sog. ß-Rezeptoren-Blockern wurden mit Beginn der Beatmung mit 5 bzw. 10% Sauerstoff intravenös injiziert, die Injektion erfolgte in die V. jugularis. Die Dosis betrug 4 mg Propranolol (Dociton^{R}) pro kg Tiergewicht. Bei dieser Menge ist nach FLECKENSTEIN u. Mitarb. (12) mit hoher Wahrscheinlichkeit bei allen Tieren mit dem Auftreten einer Myocardschädigung und Insuffizienz zu rechnen. Von Propranolol ist bekannt, daß es einerseits eine ß-blockierende und andererseits eine chinidinartige Wirkung besitzt. Zum Vergleich dienten hierzu die Ratten, die nur der Hypoxie ausgesetzt waren; diese Vergleichsuntersuchungen erfolgten ebenfalls simultan.

Folgende Versuchsanordnungen bestanden: Zwei Gruppen von Ratten wurden mit 5 % O_2 (Gasgemisch 1) für die Dauer von 5 bzw. 10 min beatmet. Drei weitere Kollektive erhielten das Gasgemisch 2 mit 10 % O_2 5, 10 und 30 min lang. Bei diesen Versuchsanordnungen wurden alle Tiere zuvor 5 min mit Zimmerluft beatmet, wie oben beschrieben. Die Kontrolltiere beatmeten wir entsprechend 10, 15 und 30 min ausschließlich mit Zim-

merluft. Bei den Ratten, die sog. ß-Rezeptoren-Blocker erhielten, erfolgte die Injektion nach 5 min Zimmerluftbeatmung, danach wurde 10 min mit Gasgemisch 2 (10 % O_2) beatmet, die Kontrollen wurden in gleicher Weise, nur ohne sog. ß-Rezeptoren-Blocker, behandelt.

Nach der vorgesehenen Beatmungszeit erfolgte bei unverändert weiterlaufender Beatmung die arterielle Blutentnahme durch Punktion der A. carotis. Aus einer Blutprobe bestimmten wir im Vollblut pH-Wert, Blutgase und das aktuelle Bikarbonat sowie Laktat und Pyruvat. Zur pH- und O_2-Partialdruckmessung benutzten wir ein Astrup-Gerät. Die pCO_2- und Bikarbonatwerte wurden nach den Angaben von ANDERSEN u. Mitarb. (2) ermittelt. Laktat- und Pyruvatkonzentrationen wurden mit Laktatdehydrogenase im enzymatisch-optischen Test bestimmt (4, 15). Die Versuchstiere kamen nach der Blutentnahme ad exitum. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit einem Computer (Olivetti-Programma 101); die Signifikanzprüfung wurde mit dem t-Test durchgeführt.

Ergebnisse

A. Hypoxieversuche

a) Kontrollen und Normalwerte

Zwischen den Kontrolltieren, die 10 und 15 min mit Zimmerluft beatmet wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration der Metaboliten, des pH-Wertes, des Bikarbonates und der Blutgase. Diese Ratten wurden zu einem Normalkollektiv von 26 Tieren (siehe Tab. I) zusammengefaßt. Der Mittelwert $\bar{x}$ für die Laktatkonzentration betrug 1,91 mmol/l Vollblut (sigma = s = 0,84), für die Pyruvatkonzentration 0,123 mmol/l (s = 0,05). Für den Quotienten aus Laktat und Pyruvat L/P ergab sich ein $\bar{x}$ von 15,8 (s = 4,8). Der mittlere pH-Wert war 7,38 (s = 0,03), das aktuelle Bikarbonat betrug im Mittelwert 23 meq/l (s = 1,2). Der art. Sauerstoffpartialdruck betrug 98 Torr (s = 6). Ein Kollektiv von Kontrolltieren, die 30 min mit Zimmerluft beatmet wurden, unterschied sich nicht signifikant von diesem Kollektiv, es wird aber getrennt aufgeführt zusammen mit der Versuchsanordnung 30 min 10 % O_2-Beatmung.

Tabelle I

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	Bikarbonat meq/l	pO_2 mmHg
R 190	1,74	0,164	10,6	7,40	37	23,5	-
R 194	2,09	0,170	12,3	7,39	-	-	-
R 196	2,36	0,164	14,4	7,42	39	25	100
R 197	0,83	0,138	6,0	7,41	37	24	105
R 188	2,16	0,145	14,9	7,41	37	24	100
R 89	3,34	0,196	17,0	7,42	36	23,5	-
R 95	2,38	0,092	25,8	7,39	37	23	105
R 98	1,82	0,124	14,6	7,41	35	23,5	110
R 65	1,94	0,134	14,5	7,35	40	21,5	90
R 59	1,15	0,061	18,9	7,36	36,5	20,5	89
R 61	2,15	0,123	17,4	7,36	44	23,5	88
R 36	1,28	0,099	12,9	7,40	40	24	105
R 70	1,27	0,066	19,2	7,36	37	21,5	88
R 191	2,78	0,172	16,2	7,39	40	23,5	-
R 189	1,43	0,092	15,5	7,38	37	22	90
R 186	1,44	0,089	16,1	7,40	40	24,5	105
R 183	1,62	0,084	19,3	7,40	38	23,5	105
R 182	0,36	0,051	7,0	7,41	37	24	100
R 109	3,35	0,172	19,4	7,38	38	22,4	95
R 100	1,81	0,063	28,7	7,35	41	22	98
R 51	2,08	0,160	13,0	7,38	42	24	98
R 53	0,83	0,064	13,0	7,37	38	22	100
R 43	1,25	0,079	15,8	7,36	43	23	95
R 32	1,88	0,089	21,1	7,45	39	25	95
R 27	2,10	0,146	14,4	7,38	-	-	-
R 29	4,23	0,278	15,2	7,37	37	21,5	-
$\bar{x}$	1,91	0,123	15,8	7,38		23,1	98
s	0,84	0,05	4,8	0,03		1,2	6
n = 26							

Tabelle I: Laktat- u. Pyruvatkonzentrationen, L/P, pH, Bikarbonat sowie CO_2- u. O_2-Partialdrucke im arteriellen Vollblut bei einem Kollektiv von Ratten, die 10 u. 15 min mit Zimmerluft beatmet wurden. Diese Kontrollen wurden simultan zu den Hypoxie-Versuchen durchgeführt.

Tabelle II

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	Bikarbonat meq/l	pO_2 mmHg
R 50	7,65	0,173	44,2	7,19	42	15	31
R 52	7,61	0,130	58,5	7,20	39	15	30
R 54	8,85	0,199	44,5	7,20	44	15,6	30
R 75	5,95	0,133	44,8	7,20	43	16	40
R 76	6,95	0,162	42,9	7,25	43,5	17,7	35
R 78	8,56	0,155	55,1	7,18	41	14,5	32
R 83	8,80	0,189	46,5	7,17	40	14	30
R 25	8,15	0,185	44,0	7,10	55	13,5	-
R 26	4,82	0,097	49,6	7,26	52	20,5	-
R 28	4,68	0,162	28,8	7,18	-	-	-
R 30	11,70	0,193	60,6	7,12	29,5	10,8	31
R 31	4,08	0,102	40,0	7,29	42	19,5	-
R 33	5,50	0,123	44,7	7,10	-	-	-
R 39	12,80	0,176	72,5	7,02	50,8	11,5	25
R 41	4,07	0,140	29,0	7,18	40	14,1	35
$\bar{x}$	7,34	0,154	47,0	7,17		15,4	32,8
s	2,61	0,03	11,3	0,06		2,8	4
n = 15							

Tabelle II: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen (L und P); Quotient L/P; pH, Bikarbonat sowie CO_2- und O_2-Partialdrucke im arteriellen Vollblut bei einem Kollektiv von Ratten, die 5 min mit Zimmerluft, dann 5 min mit einem Gasgemisch aus 5 Vol% O_2, 5 Vol% CO_2, 90 Vol% N_2 beatmet wurden.
(Simultane Kontrollen mit 10 min Zimmerluft siehe Tabelle I)

b) 5 % O_2-Beatmung

Bei einem Kollektiv von 15 Ratten, die 5 min mit 5% Sauerstoff beatmet wurden, ergaben sich gegenüber obigen Kontrollwerten hochsignifikante ($p < 0,001$) Erhöhungen der Laktatkonzentration und des Quotienten aus Laktat und Pyruvat L/P. Eine grenzwertige signifikante Erhöhung der Pyruvatkonzentration lag vor. Hochsignifikant waren auch die Abnahme des pH-Wertes, des aktuellen Bikarbonates und des O_2-Partialdruckes. Der Mittelwert $\bar{x}$ für die Milchsäure im Vollblut betrug 7,34 mmol/l (sigma = s = 2,61), für Pyruvat war $\bar{x}$ = 0,154 mmol/l. Der Quotient L/P stieg im mittel auf 47 (s = 11,3). Der pH-Wert sank auf ein $\bar{x}$ von 7,17 ab (s = 0,06); der Bikarbonatspiegel betrug im Mittelwert 15,4 meq/l (s = 2,8); der Sauerstoffpartialdruck sank im mittel auf 32 Torr (s = 4). Die Werte der einzelnen Tiere sind der Tabelle II zu entnehmen. Eine graphische Darstellung zum Vergleich mit anderen Kollektiven zeigen die Abbildungen 1 - 4. Statistische Auswertung siehe Tabelle X - XIV.

Ebenfalls 15 Ratten wurden nach 5 min Zimmerluft 10 min mit 5% O_2 beatmet. Das arterielle Vollblut die-

ser Tiere hatte eine tief dunkle, fast schwarze Farbe. Auch hier ergaben sich hochsignifikante Erhöhungen des Laktatspiegels und des Quotienten L/P. Die Pyruvatkonzentration war gegenüber den Kontrollwerten signifikant erhöht. Der O_2-Partialdruckabfall, die Abnahmen des pH-Wertes und der Bikarbonatverlust waren ebenfalls hochsignifikant ($p < 0{,}001$). Es wurde nun versucht, die Ratten länger als 10 min mit dem 5% O_2-Gemisch zu beatmen. Wir mußten aber feststellen, daß ab dieser Zeit mit dem Tod der Tiere zu rechnen war. Wenige Ratten überlebten die 15 min Grenze, ein Tier aber sogar 25 min, es handelte sich um Ratte Nr. 48, deren Laktatkonzentration nach dieser Zeit 16,1 mmol/l betrug, der Quotient aus Laktat und Pyruvat L/P war bei einer Pyruvatkonzentration von 0,134 mmol/l auf 120 angestiegen. Der pH-Wert sank auf 6,88 ab.

Die Mittelwerte des Kollektives von 15 Ratten, die 10 min mit 5% Sauerstoff beatmet wurden betrugen: Laktat $\bar{x}$ = 11,1 mmol/l Vollblut (sigma = s = 2,85), Pyruvat $\bar{x}$ = 0,154 mmol/l (s = 0,03), L/P $\bar{x}$ 69,1 (s = 17,5), pH $\bar{x}$ = 7,06 (s = 0,04), akt.Bikarbonat $\bar{x}$ = 11,1 (s = 1,2) und arterieller pO_2 $\bar{x}$ = 24,7 Torr

Abbildung 1

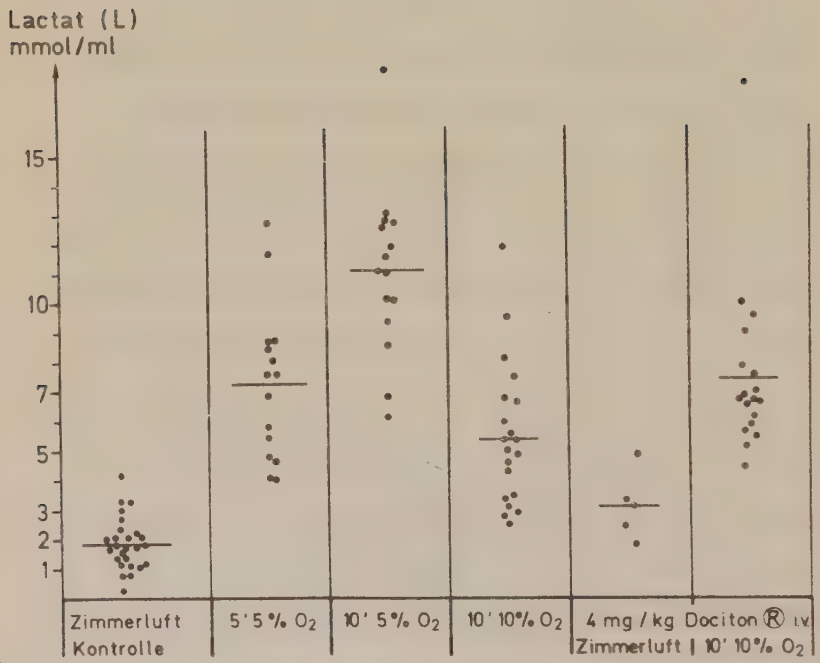

Abbildung 1: Verhalten des Laktatspiegels im art.Vollblut von narkotisierten, kontrolliert beatmeten Ratten bei verschiedenen Versuchsanordnungen. Jeder Punkt stellt den Wert eines Tieres dar. Statistische Auswertung in den Tabellen der einzelnen Kollektive und in Tabelle X - XIV.

(s = 3,9). Die Werte der einzelnen Tiere sind in Tabelle III erfaßt, ihre graphische Darstellung im Vergleich mit anderen Kollektiven in den Abbildungen 1 - 4.

Als Ergebnis dieser Versuche ist festzustellen: Bei Beatmung mit 5% Sauerstoff kommt es also schon nach 5 min zum hochsignifikanten Anstieg der Laktatkonzentration und des Quotienten L/P. Hochsignifikant ist auch die Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes, des pH-Wertes und des Bikarbonates. Beatmen wir die Versuchstiere 10 min mit 5% O_2, so geraten die Tiere in eine hochgradige metabolische Acidose und wir müssen ab dieser Zeit mit dem Tod der Ratten rechnen.

c) 10 % O_2-Beatmung

Mit dem Gasgemisch 2, das 10 % Sauerstoff enthielt, beatmeten wir Versuchstiere 5, 10 und 30 min lang. Bei 5 Ratten, die 5 min mit 10% O_2 beatmet wurden, schwankten Laktatkonzentration und der Quotient L/P stark, pH-Wert und Bikarbonat nahmen leicht ab. Die Werte der einzelnen Tiere und die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tab. IV aufgeführt.

Tabelle III

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	Bikarbonat meq/l	pO_2 mmHg
R 35	13,0	0,185	70,3	7,04	50	11	25
R 38	8,60	0,150	57,3	7,07	76	14	25
R 55	12,80	0,190	67,4	7,05	43	10,2	27
R 57	6,80	0,108	63,0	7,14	38	12,5	30
R 60	11,00	0,128	86,0	7,13	41	13	28
R 63	18,00	0,163	111,0	7,09	41	11,6	20
R 64	10,80	0,222	48,6	7,03	36,5	9,5	24
R 67	12,70	0,204	62,5	7,02	43	10,2	23
R 68	11,90	0,137	86,5	7,06	43	11	25
R 73	11,10	0,141	78,6	-	-	-	-
R 71	10,80	0,160	67,5	7,00	44	9,6	20
R 72	12,60	0,168	75,0	7,05	49	11,3	22
R 80	11,60	0,176	66,0	7,06	38	10,6	20
R 82	6,14	0,173	35,4	7,05	37	10,3	33
R 85	9,40	0,150	62,6	7,08	40	11,2	-
$\bar{x}$	11,14	0,163	69,1	7,06		11,1	24,7
s	2,85	0,028	17,5	0,04		1,3	3,9
n = 15							

Tabelle III: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen (L) und (P), deren Quotient L/P, pH, Bikarbonat sowie CO_2- und O_2-Partialdrucke im arteriellen Vollblut bei einem Kollektiv von Ratten, die 5 min mit Zimmerluft, dann 10 min mit einem Gasgemisch aus 5 Vol% O_2, 5 Vol% CO_2 und 90 Vol% N_2 beatmet wurden. Simultane Kontrollen mit 15 min Zimmerluftbeatmung siehe Tabelle I.

Tabelle IV

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	Bikarbonat meq/l
R 196	3,94	0,253	15,6	7,37	36	21
R 170	0,52	0,092	5,6	7,38	37	22,4
R 104	3,66	0,135	27,0	7,35	42	22,5
R 101	3,20	0,046	69,6	7,30	41	19
R 102	4,60	0,140	32,8	7,29	40	18,5
$\bar{x}$	3,10	0,133	30,1	7,33		20,6
s	1,5	0,07	24	0,03		1,7
n = 5						

Tabelle IV: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen und deren Quotient L/P, sowie pH, pCO_2 und akt.Bikarbonat im Vollblut von 5 Ratten, die 5 min mit Zimmerluft, danach 5 min mit 10 % O_2 beatmet wurden. Das Blut wurde aus der A. carotis entnommen.
Simultane Kontrollen erfolgten mit 10 min Zimmerluftbeatmung (siehe Tabelle I).

Nach 5 min 10% Sauerstoff-Beatmung zeigt sich eine leicht acidotische Stoffwechwellage, die im Vergleich zu min 5 % O_2-Beatmung aber harmlos ist.

Wir beatmeten nun 20 Ratten 10 min lang mit unserem 10 % O_2-Gasgemisch und fanden eine Zunahme der metabolischen Acidose, ohne daß sie jedoch bedrohlich wurde. Der pH-Wert erniedrigte sich im Mittelwert auf 7,29 (sigma = s = 0,04), die mittlere Laktatkonzentration stieg auf 5,48 mmol/l (s = 2,41), der Quotient L/P stieg auf 34,3 (s = 10,4). Das aktuelle Bikarbonat sank auf 19,5 meq/l (s = 1,5), der arterielle Sauerstoffpartialdruck fiel auf 36,9 Torr ab (s = 5,2). Die Werte der einzelnen Tiere sind in Tabelle V erfaßt, ihre graphische Darstellung in den Abbildungen 1 - 4.

Weitere 5 Tiere wurden nach 30 min 10 % O_2-Beatmung auf ihre Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, sowie auf ihren Säure-Basenhaushalt untersucht. Hier fanden sich im arteriellen Vollblut weder in der Laktat- und Pyruvatkonzentration und im Quotienten L/P auf der einen Seite, noch im pH-Wert und im Bikarbonat auf der anderen Seite signifikante Unter-

Abbildung 2

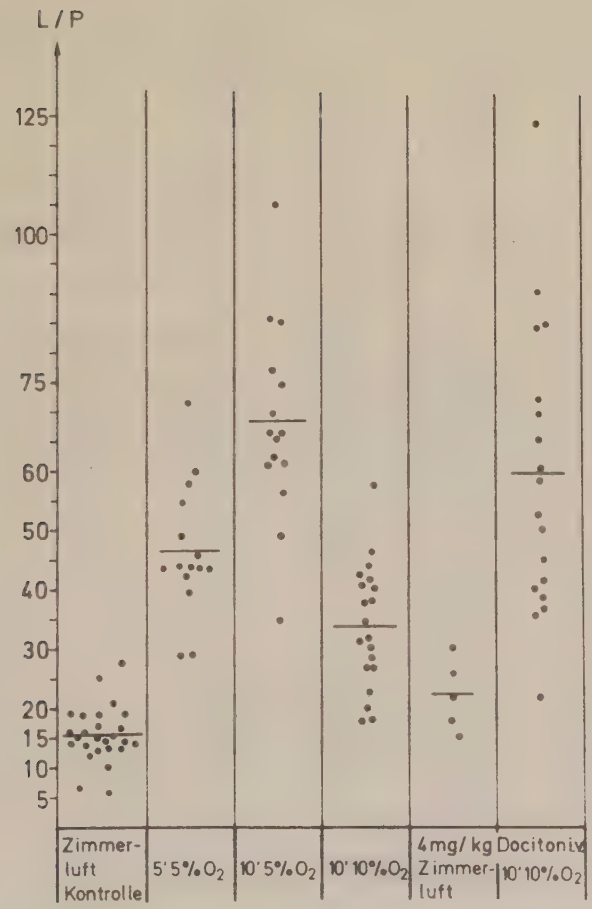

Abbildung 2: Verhalten des Quotienten L/P im art. Vollblut von narkotisierten, kontrolliert beatmeten Ratten bei verschiedenen Versuchsanordnungen. Jeder Punkt stellt den Wert eines Tieres dar. Statistische Auswertung in den Tabellen der einzelnen Kollektive und in den Tabellen X - XIV.

schiede gegenüber Kontrolltieren, die 30 min mit Zimmerluft beatmet wurden. Tabelle VI zeigt die Werte dieser 5 Ratten, Tabelle VII dazu die Kontrollwerte nach 30 min Zimmerluftbeatmung.

Die Untersuchungen mit 10 % O_2-Beatmung führten also zu folgendem Ergebnis: Nach 5 min 10 % O_2-Beatmung kommt es zu einer leichten Acidose; nach 10 min fanden wir eine Zunahme der Acidose, ohne daß sie jedoch bedrohlich wurde. Nach 30 min wurde diese Hypoxämie von den Versuchstieren gut kompensiert, dies ist wahrscheinlich auf eine verstärkte Kreislaufleistung zurückzuführen.

Tabelle V

Tier Nr. R= Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	Bikarbonat meq/l	pO_2 mmHg
R 86	4,30	0,100	43	7,22	38	15,5	-
R 88	5,00	0,086	58,1	7,27	37	17	-
R 91	2,56	0,067	38,2	7,30	42	20	-
R 93	3,07	0,151	20,3	7,33	41	21	-
R 94	2,84	0,155	18,3	7,35	40	21,5	-
R 96	5,44	0,115	47,2	7,31	41	20	40
R 97	5,55	0.131	42,3	7,30	42	19,5	40
R 99	4,45	0,160	27,8	7,29	44	20	40
R 107	11,90	0,268	44,4	7,13	-	-	-
R 108	9,45	0,228	41,5	7,32	-	-	-
R 131	6,85	0,213	32,2	7,32	36	19	30
R 140	7,51	0,214	35,0	7,28	40	18,2	30
R 144	8,13	0,201	40,5	7,30	38	18,5	30
R 148	3,52	0,122	28,8	7,30	41	21	40
R 149	5,46	0,171	31,9	7,31	39	19,5	40
R 153	6,00	0,220	27,3	7,30	41	19	35
R 133	6,60	0,171	38,6	7,31	37	18,6	30
R 134	2,88	0,156	18,4	7,36	38	21,5	40
R 136	4,85	0,157	30,8	7,33	39	20,3	40
R 138	3,44	0,150	22,9	7,35	39	21,2	45
$\bar{x}$	5,48	0,158	34,3	7,29		19,5	36,9
s	2,41	0,055	10,4	0,04		1,5	5,2
n = 20							

Tabelle V: Laktat- und Pyruvatkonsentrationen (L) und (P), deren Quotient L/P, pH, Bikarbonat sowie CO_2- u. O_2-Partialdrucke im arteriellen Vollblut bei einem Kollektiv von Ratten, die 5 min mit Zimmerluft, dann 10 min mit einem Gasgemisch aus 10 Vol% O_2, 5 Vol% CO_2 und 85 Vol% N_2 beatmet wurden. Simultane Kontrollen erfolgten mit 15 min Zimmerluftbeatmung (Tabelle I).

Tabelle VI

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	akt.Bikarbonat meq/l
R 174	2,92	0,119	24,5	7,35	38	20,5
R 167	1,92	0,083	23,2	7,36	38	21
R 180	0,59	0,075	7,9	7,36	38	21,5
R 168	0,73	0,068	10,7	7,38	-	-
R 156	2,12	0,144	14,7	7,38	41	23,5
$\bar{x}$	1,65	0.097	16,2	7,36		21,6
s	0.98	0,03	7,4	0,00		1,3
n = 5						

Tabelle VI: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, deren Quotient L/P, pH, pCO_2 und aktuelles Bikarbonat im art. Vollblut bei Ratten, die nach 5 min Zimmerluftbeatmung mit 10 % O_2 30 min lang beatmet wurden. Kontrollen erfolgten mit 30 min Zimmerluftbeatmung (siehe Tabelle VII).

Tabelle VII

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (1) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	akt.Bikarbonat meq/l
R 18	1,84	0,160	11,5	7,40	-	-
R 45	1,02	0,044	23,2	7,40	38	22
R 44	1,72	0,075	23	7,37	41	24
R 19	2,46	0,215	11,4	7,35	-	-
R 20	3,24	0,189	17,1	7,50	-	-
R 193	1,73	0,103	16,8	7,38	38	22,5
R 16	1,65	0,163	10,1	7,40	38	23
$\bar{x}$	1,95	0,135	16,1	7,40		23
s	0,70	0,06	5,4	0,03		0,8
n = 7						

Tabelle VII: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, deren Quotient L/P, sowie pH-Wert, pCO_2 und aktuelles Bikarbonat im arteriellen Vollblut bei 7 Ratten die 30 min mit Zimmerluft beatmet wurden

B. Hypoxie kombiniert mit sog. ß-Rezeptoren-Blockern.

Im zweiten Teil der Versuche sollte die Auswirkung einer Hypoxie unter den Bedingungen einer zusätzlichen Herzkreislaufschädigung geprüft werden. Versuchstieren, die durch 5 bzw. 10% Sauerstoff-Beatmung hypoxämisch gemacht waren, wurde gleichzeitig die Dosis von 4 mg Propranolol (Dociton^{R}) pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Bei einer Dosis von sog. ß-Rezeptoren-Blockern in dieser Höhe ist nach FLECKENSTEIN u. Mitarb. (12) mit dem Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz zu rechnen.

a) 5 % O_2-Hypoxie + sog. ß-Rezeptoren-Blocker

Nach der Injektion von 4 mg Propranolol pro kg Tiergewicht in die V. jugularis beatmeten wir 7 Ratten mit dem 5% Sauerstoffgemisch. Diese Tieren fanden innerhalb weniger Minuten (ja sogar Sekunden) nach der Injektion den Tod. Nach den Erfahrungen mit 5% O_2-Beatmung (Ergebnisse Teil A) führt das geringe Sauerstoffangebot innerhalb weniger min zu einer ausgeprägten Acidose; die intravenöse Zufuhr von Propranolol in der angegebenen Dosis beschleu-

Abbildung 3

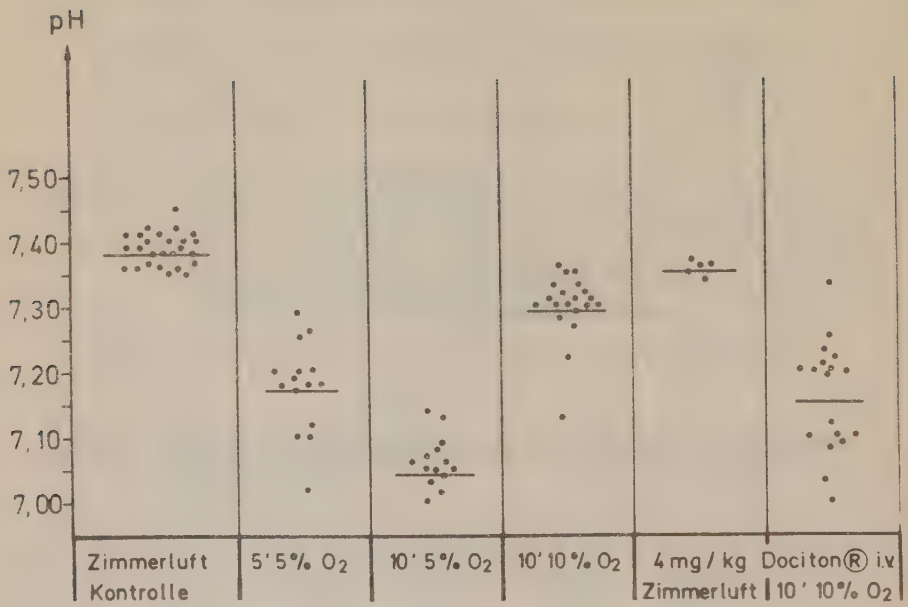

Abbildung 3: Verhalten des pH-Wertes im art. Vollblut von narkotisierten, kontrolliert beatmeten Ratten bei verschiedenen Versuchsanordnungen. Jeder Punkt stellt den Wert eines Tieres dar. Statistische Auswertung in den Tabellen der einzelnen Kollektive und in den Tabellen X - XIV.

nigte den Tod, sodaß eine Blutentnahme intra vitam nicht gelang. Am eröffneten Thorax beobachteten wir ein maximal dilatiertes Herz mit rasch eintretendem Herzstillstand.

b) 10 % O_2-Hypoxie + sog. ß-Rezeptoren-Blocker

22 Ratten beatmeten wir nach der Injektion von 4 mg/kg Propranolol 10 min lang mit dem 10 % O_2-Gasgemisch. 18 von 22 Tieren überlebten diese Zeit. Im arteriellen Blut dieser Ratten fanden wir eine Zunahme der Milchsäureacidose gegenüber den Ratten, die nur der 10% O_2-Hypoxie ausgesetzt waren. Im einzelnen ergab sich eine hochsignifikante Erhöhung ($p < 0,001$) der Laktatkonzentration und des Quotienten L/P. Aktuelles Bikarbonat und pH-Wert waren gegenüber der Vergleichsgruppe (nur mit 10% O_2 beatmet) hochsignifikant erniedrigt. Die einzelnen Werte der 18 Versuchstiere sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle VIII aufgeführt. Eine graphische Darstellung dieser Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen ist in den Abbildungen 1-4 zu sehen.

Tabelle VIII

Tier Nr. R=Ratte	Laktat (L) mmol/l	Pyruvat (P) mmol/l	L/P	pH	pCO_2 mmHg	Bikarbonat meq/l	pO_2 mmHg
R 192	5,80	0,148	39,2	7,20	40	15	40
R 195	6,45	0,174	37,1	7,20	37	14,2	40
R 181	6,39	0,148	43,1	7,03	43	10,5	30
R 184	5,60	0,085	66	7,21	40	15,5	35
R 179	17,40	0,388	45	7,08	45	12	20
R 171	9,55	0,156	61,3	7,18	-	-	-
R 172	7,51	0,272	36,6	7,25	-	-	-
R 150	5,03	0,100	50,3	7,22	41	16	-
R 152	6,08	0,115	52,9	7,23	39	16	-
R 145	5,45	0,064	85	7,10	39	11,7	30
R 146	10,00	0,110	91	7,00	38	9,2	35
R 141	6,73	0,054	125	7,09	40	11,6	35
R 142	7,79	0,091	85,5	7,10	37	11,4	35
R 143	4,38	0,200	21,9	7,33	38	20	45
R 130	6,68	0,113	59,1	7,20	38	14,5	35
R 132	8,96	0,123	73	7,10	37	11,4	30
R 135	6,86	0,161	42,2	7,20	42	15,5	-
R 137	6,99	0,099	70,7	7,12	39	12,3	30
$\bar{x}$	7,42	0,144	60,2	7,15		13,5	
s	2,90	0,07	25	0,13		2,7	
n = 18							

Tabelle VIII: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, deren Quotient L/P, pH, pCO_2, Bikarbonat und pO_2 im art. Vollblut bei einem Kollektiv von Ratten, die nach einer intravenösen Injektion von 4 mg/kg Dociton^R 10 min mit einem Gasgemisch aus 10 Vol% O_2, 5 Vol% CO_2 und 85 Vol% N_2 beatmet wurden. Simultane Kontrollen erfolgten mit Beatmung desselben Gasgemisches ohne Gabe von sog. ß-Rezeptoren-Blockern (siehe Tabelle V).

c) sog. ß-Rezeptoren-Blocker + Zimmerluft

In einer dritten Versuchsanordnung wurde die Wirkung von Propranolol allein geprüft. 5 Ratten, die mit Zimmerluft beatmet wurden, erhielten ebenfalls 4 mg Propranolol pro kg Körpergewicht in die V. jugularis injiziert. Nach 10 min wurden Laktat- und Pyruvatkonzentration, der Quotient L/P sowie pH-Wert im arteriellen Vollblut bestimmt. Gegenüber den Kontrolltieren, die ebenfalls mit Zimmerluft beatmet wurden, aber keine sog. ß-Rezeptoren-Blocker erhielten, ergab sich eine signifikante, wenn auch qualitativ nicht sehr erhebliche, Zunahme des Laktatspiegels und des Quotienten L/P sowie eine signifikante pH-Erniedrigung. Die Werte der einzelnen Tiere und die statistischen Größen sind in Tabelle IX erfaßt.

Die intravenöse Zufuhr von 4 mg/kg Propranolol (Dociton^{R}) führte also bei gleichzeitiger arterieller Hypoxämie zu einer hochsignifikanten Verschlechterung der metabolischen Acidose; bei nur 5 % Sauerstoffangebot in der Inspirationsluft führte dies zum baldigen Tod aller Versuchstiere. Bei einem Angebot von

Tabelle IX

Tier Nr. R= Ratte	Laktat L mmol/l	Pyruvat P mmol/l	L/P	pH	pCO_2 Torr	HCO_3^- meq/l
R 175	1,82	0,118	15,4	7,36	39	21,8
R 177	2,52	0,135	18,7	7,35	37	20,7
R 178	3,30	0,150	22	7,34	36	20
R 117	3,08	0,117	26,3	7,37	40	22,3
R 119	4,85	0,157	30,8	7,36	36	21
$\bar{x}$	3,11		22,6	7,35		
s	1,12		6	0,00		
n = 5						

Tabelle IX: Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, deren Quotient L/P, pH-Wert, pCO_2 und akt.Bikarbonat im arteriellen Vollblut von 5 Ratten, die 4mg/kg Propranolol i.v. erhielten und 10 min mit Zimmerluft beatmet wurden.

10% Sauerstoff starben dabei 18% der Ratten, bei den übrigen kam es zur oben beschriebenen Verschlechterung der Milchsäureacidose. Bei Zimmerluftbeatmung + sog. ß-Rezeptoren-Blocker-Injektion manifestiert sich eine leichte Milchsäureacidose.

C. Überblick über die Ergebnisse

Bei kontrollierter Beatmung narkotisierter Ratten mit einem Gasgemisch aus 5 Vol% O_2, 5 Vol% CO_2 und 90 Vol% N_2 kommt es innerhalb weniger Minuten zu einer ausgeprägten Laktacidose, so daß ab der 10. Minute mit dem Tod der Tiere gerechnet werden muß. Der pH-Wert sinkt nach dieser Zeit auf durchschnittlich 7,06, das aktuelle Bikarbonat auf 11 meq/l ab. Die Laktatkonzentration steigt auf einen Mittelwert von 11 mmol/l, der Quotient aus Laktat und Pyruvat auf 69. Der art. pO_2 sinkt auf durchschnittlich 25 Torr ab.

Enthält das Gasgemisch anstatt der 5 % O_2 den höheren Sauerstoffgehalt von 10 % O_2, so tritt nach 10 min eine leichte bis mittelschwere metabolische Acidose auf, nach 30 min ist diese Hypoxämie aber soweit kompensiert, daß keine nennenswerten Laktaterhöhungen und pH-Veränderungen mehr nachweisbar sind. Werden zusätzlich zur Hypoxie hohe Dosen von sog. β-Rezeptoren-Blockern gegeben, so führt dies bei 5 % O_2-Beatmung bei allen Versuchstieren zum Tode;

Abbildung 4

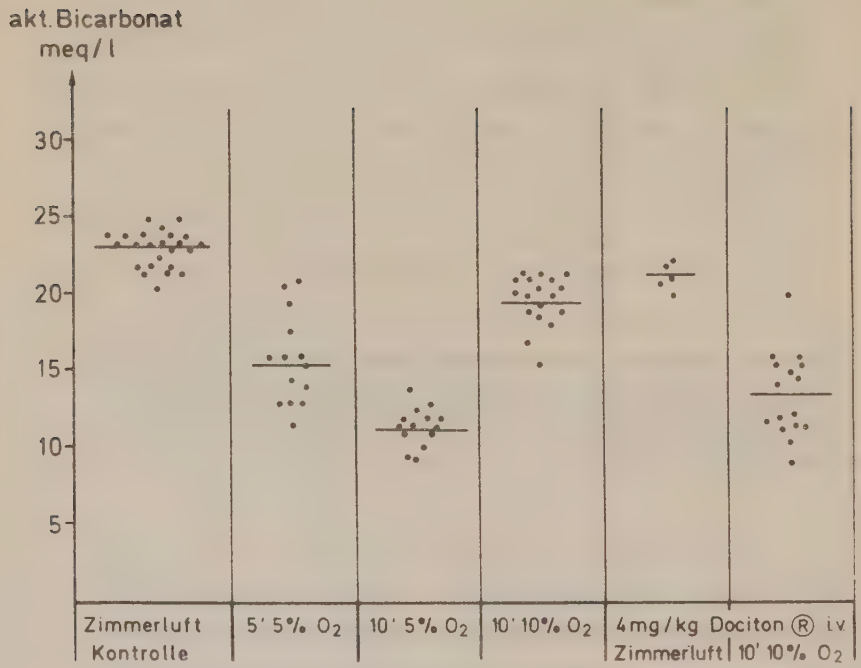

Abbildung 4: Verhalten des aktuellen Bikarbonatspiegels im art. Vollblut von narkotisierten, kontrolliert beatmeten Ratten bei verschiedenen Versuchsanordnungen. Jeder Punkt stellt den Wert eines Tieres dar. Statistische Auswertung in den Tabellen der einzelnen Kollektive und in den Tabellen X - XIV.

bei 10 % O_2-Beatmung zu einer hochsignifikanten Zunahme der Laktacidose, wobei 18 % der Versuchstiere sterben. Mit Zimmerluft beatmete Ratten zeigen nach hohen Dosen von sog. ß-Rezeptoren-Blockern ebenfalls eine, wenn auch geringfügige Erhöhung des Laktatspiegels.

Die Tabellen X - XIV zeigen die statistische Auswertung der Kollektive.

Tabelle X

	Zimmerluft Kontrolle 10/15 min	Hypoxämie 5 % O_2 5 min	Signifikanz
L mmol/l	1,91 s = 0,84	7,34 s = 2,61	+++ ($p < 0,0005$)
P mmol/l	0,12 s = 0,05	0,15 s = 0,03	+ ($p < 0,025$)
L/P	15,8 s = 4,8	47,0 s = 11,3	+++ ($p < 0,0005$)
pH	7,38 s = 0,03	7,17 s = 0,06	+++ ($p < 0,0005$)
HCO_3^- meq/l	23 s = 1,2	15,4 s = 2,8	+++ ($p < 0,0005$)
pO_2 Torr	98 s = 6	32 s = 4	+++ ($p < 0,0005$)
n	26	15	

Tabelle X: Mittelwerte, Standardabweichungen (sigma = s) und statistische Auswertung von Laktat- und Paruvatkonzentrationen, deren Quotienten L/P sowie von pH-Wert, Bikarbonat und art. pO_2 bei einer Kontrollgruppe von Ratten, die mit Zimmerluft beatmet wurden und bei einem Kollektiv von Ratten, die 5 min mit 5 % O_2 beatmet wurden.
(+ = schwach signifikant ++ = signifikant +++ = hoch signifikant)

Tabelle XI

	Zimmerluft Kontrolle 10/15 min	Hypoxämie 5 % O_2 10 min	Signifikanz
L mmol/l	1,91 s = 0,84	11,14 s = 2,85	+++ ($p < 0,0005$)
P mmol/l	0,12 s = 0,05	0,13 s = 0,02	++ ($p < 0,005$)
L/P	15,8 s = 4,8	69 s = 17,5	+++ ($p < 0,0005$)
pH	7,38 s = 0,03	7,06 s = 0,04	+++ ($p < 0,0005$)
HCO_3^- meq/l	23 s = 1,2	11,1 s = 1,2	+++ ($p < 0,0005$)
pO_2 Torr	98 s = 6	24,7 s = 3,9	+++ ($p < 0,0005$)
n	26	15	

Tabelle XI: Mittelwerte, Standardabweichungen (s=sigma) und statistische Auswertung von Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, deren Quotienten L/P, sowie pH-Wert, Bikarbonat und art. pO_2 bei einer Kontrollgruppe von Ratten, die mit Zimmerluft beatmet wurden und bei einer Gruppe von Ratten, die 10 min mit 5 % O_2 beatmet wurden. (+ = schwach signifikant ++ = signifikant +++ = hoch signifkant)

Tabelle XII

	Zimmerluft Kontrolle 10/15 min	Hypoxämie 10 % O_2 10 min	Signifikanz (t-Test)
L mmol/l	1,91 s = 0,84	5,48 s = 2,41	+++ ($p < 0,0005$)
P mmol/l	0,12 s = 0,05	0,15 s = 0,05	+ ($p < 0,025$)
L/P	15,8 s = 4,8	34,3 s = 10,4	+++ ($p < 0,0005$)
pH	7,38 s = 0,03	7,29 s = 0,04	+++ ($p < 0,0005$)
HCO_3^- meq/l	23 s = 1,2	19,5 s = 1,5	+++ ($p < 0,0005$)
pO_2 Torr	98 s = 6	36,9 s = 5,2	+++ ($p < 0,0005$)
n	26	20	

Tabelle XII: Mittelwerte und Standardabweichungen (s = sigma) und statistische Auswertung von Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, deren Quotienten L/P sowie von pH-Wert, Bikarbonat und art. pO_2 bei einer Kontrollgruppe von Ratten, die mit Zimmerluft beatmet wurden und bei einem Kollektiv von Ratten, die 10 min mit 10 % O_2 beatmet wurden.
(+ = schwach signifikant ++ = signifikant +++ = hoch signifikant)

Tabelle XIII

	Zimmerluft Kontrolle 30 min	Hypoxämie 10 % O_2 30 min	Signifikanz (t-Test)	
L mmol/l	1,95 s = 0,7	1,65 s = 0,98	∅	(p > 0,025)
P mmol/l	0,13 s = 0,06	0,09 s = 0,03	∅	(p > 0,025)
L/P	16,1 s = 5,4	16,2 s = 7,4	∅	(p > 0,025)
pH	7,40 s = 0,03	7,36 s = 0,0	∅	(p > 0,025)
HCO_3^- meq/l	23 s = 0,8	21,6 s = 1,3	∅	(p > 0,025)
n	7	5		

Tabelle XIII: Mittelwerte und statistische Auswertung von Laktat und Pyruvat, deren Quotienten L/P sowie pH-Wert und aktuellem Bikarbonat bei einer Kontrollgruppe von Ratten, die 30 min mit Zimmerluft beatmet wurden und bei einem Kollektiv von Ratten, die 30 min mit 10 % Sauerstoff beatmet wurden.
(∅ = nicht signifikant)

Tabelle XIV

	Hypoxie 10 min 10 % O_2	Hypoxie + sog. ß-Rezeptoren-Blocker 10 min 10 % O_2 nach 4 mg/kg Propranolol i.v.	Signifikanz (t-Test)
L mmol/l	5,48 s = 2,41	7,42 s = 2,90	+ ($p < 0,025$)
P mmol/l	0,15 s = 0,05	0,14 s = 0,07	ø ($p > 0,025$)
L/P	34,3 s = 10,4	60,2 s = 25	+++ ($p < 0,0005$)
pH	7,29 s = 0,04	7,15 s = 0,13	+++ ($p < 0,005$)
HCO_3^- meq/l	19,5 s = 1,5	13,5 s = 2,7	+++ ($p < 0,0005$)
pO_2	36,9 s = 5,2	35 s = 5	ø ($p > 0,025$)
n	20	18	

Tabelle XIV: Mittelwerte und statistische Auswertung von Laktat und Pyruvat, deren Quotienten L/P, sowie von pH-Wert, Bikarbonat und art. pO_2 bei einem Kollektiv von Ratten, die 10 min mit 10% O_2 beatmet wurden und bei einer Gruppe von Ratten, die nach der i.v.Injektion von sog. ß-Rezeptoren-Blockern ebenfalls 10 min mit 10 % O_2 beatmet wurden. (ø = nicht signifikant + = schwach signifikant +++ = hoch signifikant)

Diskussion

Mehrere Autoren zeigten bei experimentellen Untersuchungen am Menschen sowie an Versuchstieren, daß ausgeprägte arterielle Hypoxämien notwendig sind, um unter Ruhebedingungen eine anaerobe Glykolyse eintreten zu lassen. Infolge des Laktatanstieges im Blut kommt es dann zu einer Milchsäureacidose. HUCKABEE (17) fand bei seinen Untersuchungen, in denen Versuchspersonen und leicht narkotisierte Hunde Gasgemische mit erniedrigten O_2-Konzentrationen einatmeten, erst bei einer O_2-Spannung unterhalb von 10 % in der Einatmungsluft exzessive Laktatspiegelerhöhungen. FRIEDEMANN u. Mitarb. (13) berichteten, daß eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration im Blut bei Versuchspersonen ab einer Höhe von 6 000 m, das entspricht einer O_2-Konzentration von ca. 10% auftritt. CAIN (5) ließ 10 narkotisierte Hunde Sauerstoff-Stickstoff-Gemische von 11,4, 9,5, 8,0 und 5,9 % O_2 atmen und fand erst ab einem arteriellen pO_2 von 32 Torr, bei einem Angebot von 9,5 % O_2 in der Gasmischung, erhöhte Laktatspiegel. Der pH-Wert betrug bei den 10 Versuchstieren im Mittelwert, nachdem sie 30 min lang ein Gasgemisch mit nur 5,9 % O_2 eingeatmet hatten,

immer noch 7,54. Bei den Untersuchungen von HUCKABEE (17) hatten die Versuchstiere (Hunde) sogar nach 5 %-Sauerstoffatmung über 35 min einen pH-Wert im Blut, der ebenfalls leicht zur alkalischen Seite hin verschoben war.

Bei den eigenen Untersuchungen an der Ratte war bei Beatmung mit 5 % Sauerstoff schon nach wenigen Minuten eine erhebliche Laktacidose nachweisbar, die sich auch im Abfall des pH-Wertes und im Bikarbonatverlust manifestierte. Zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen ist folgendes zu sagen: HUCKABEE und CAIN nahmen ihre Untersuchungen an narkotisierten, aber spontan atmenden Hunden vor. Ihre Gasgemische enthielten neben Sauerstoff nur Stickstoff. Bei erniedrigten Sauerstoffangeboten hyperventilierten die Tiere, und aus diesen Gründen entstand eine Hypokapnie. Es kam zu einem Anstieg des pH-Wertes, zur kompensatorischen Alkalose.

Wir führen dagegen eine kontrollierte Beatmung an relaxierten Ratten durch. Die verwendeten Gasgemische enthielten 5 % CO_2. Eine Hyperventilation und

Hypokapnie wurden somit unterbunden. Nach HUCKABEE (16) und EICHENHOLZ u. Mitarb. (8) führen Hyperventilation und die damit verbundene Hypokapnie bereits per se zu einer Hyperlaktatämie, was jedoch von LEPPLA und Mitarb. (23) sowie von ELDRIDGE (10) nicht bestätigt werden konnte.

Unsere Ergebnisse mit 10% Sauerstoff-Beatmung von Ratten entsprechen den Aussagen anderer Autoren, daß bei diesem Sauerstoffangebot noch keine manifeste Laktacidose auftritt. Wir konnten lediglich feststellen, daß es im Beginn dieser "10% O_2-Hypoxie" (gemessen nach 10 min) zu einer leichten Milchsäureacidose kommt. Nach 30 min aber verhielten sich die Metabolitkonzentrationen und der Säure-Basenhaushalt nicht signifikant unterschiedlich gegenüber den Ratten, die mit Zimmerluft beatmet wurden.

Schädigten wir jedoch Herz und Kreislauf der Versuchstiere, so kam es auch bei 10 % O_2-Beatmung zu einer ausgeprägten Laktacidose, die bei einigen Ratten sogar zum Tode führte. Als Herz- und Kreis-

lauf-schädigendes Mittel injizierten wir sog. ß-Rezeptoren-Blocker in einer Dosis, die nach FLECKENSTEIN u. Mitarb. (12) geeignet ist, eine akute Myocardinsuffizienz herbeizuführen.

ELDRIDGE (9) betont in seiner Arbeit, daß es selbst bei hochgradigen pO_2-Abnahmen im arteriellen Blut erst bei gleichzeitig bestehenden cardiovasculären Schädigungen zu einem Milchsäureanstieg im Blut kommt. Er untersuchte 20 Patienten, die an einer pulmonalen Insuffizienz litten. Meistens handelte es sich um Emphysemkranke mit sekundären Atemwegsinfektionen; bei den Patienten betrug der arterielle pO_2 größtenteils unter 45 Torr, z.T. sogar unter 30 Torr. Trotzdem hatten nur diejenigen Patienten einen erhöhten Laktatspiegel aufzuweisen, bei denen eine Kreislaufschädigung vorhanden war. Vor allem bei Kreislaufstörungen mit Hypotension beobachtete ELDRIDGE (9) eine Hyperlaktatämie. Mit Hilfe unseres Versuchsmodells, nämlich der Kombination von Hypoxie und sog. ß-Rezeptoren-Blocker, konnten wir experimentell in einer statistisch auswertbaren, systematischen Studie diese Befunde bestätigen und ergänzen: Hypoxie

und akute Myocardschädigung führten zur hochgradigen Laktacidose, und zwar bei einem Grad von Hypoxie, der allein noch keine wesentliche Laktacidose zur Folge hat.

Der Organismus reagiert auf Sauerstoffmangel einerseits mit verstärkter Atmung, andererseits mit einer Zunahme des Herzminutenvolumens. CAIN (5) fand in seinen Untersuchungen am Hund bei einem Sauerstoffangebot von 5,9 % eine Zunahme des HMV auf das fünffache gegenüber Zimmerluftatmung. Bei HUCKABEEs(17) Untersuchungen steigerten 13 Versuchspersonen ihr Atemminutenvolumen bei einem Angebot von 10 % O_2 um 50 bis 100 %.

Wir schalteten durch kontrollierte Beatmung den ersten Kompensationsmechanismus, die Hyperventilation, aus. Bei nur 5 % Sauerstoff in der Inspirationsluft war die Kompensation des Kreislaufsystems und des Bikarbonatpuffers nach 10 min erschöpft. Eine 10 % O_2-Beatmung konnte, nach anfänglicher vermehrter Laktatbildung, von den Versuchstieren jedoch kompensiert werden. HMV-Messungen wurden nicht durchgeführt,

eine Herzfrequenzsteigerung wurde jedoch beobachtet, so daß mit einem erhöhten HMV zu rechnen war. Beeinträchtigten wir jedoch die Myocardkontraktilität durch hohe Dosen von sog. ß-Rezeptoren-Blockern, so kam es auch bei 10 % Sauerstoff-Beatmung zu einer hochgradigen Acidose.

Allgemein läßt sich sagen, daß eine Laktacidose unter verschiedenen Bedingungen auftreten kann: Zunächst ist hier die Laktacidose bei hochgradiger arterieller Hypoxämie durch eine starke Reduktion des Sauerstoffangebotes an das Gewebe zu nennen, wenn diese nicht mehr durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung kompensiert werden kann. Es kommt unter diesen Bedingungen zu hypoxämischen Stoffwechselstörungen mit vermehrter anaerober Glykolyse.

Eine Laktacidose tritt auch auf, wenn zu einer mittelschweren Hypoxämie cardiovasculäre Störungen hinzutreten, sie kann aber auch alleine Folge hochgradiger Zirkulationsstörungen mit stark verminderter Gewebsperfusion sein. Das Auftreten einer Hyperlaktatämie wurde beschrieben bei Kreislaufschock, schweren

Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Lungenembolie und Myocardinfarkt (3, 30, 28, 25, 21, 14). Entsprechend führten hohe intravenöse Gaben von sog. ß-Rezeptoren-Blockern in unseren Versuchen auch bereits bei Beatmung mit Zimmerluft zu einer signifikanten Erhöhung der Milchsäurekonzentration. CAIN (5) betont die Rolle der Leber bei der Entstehung einer Laktacidose unter Hypoxämiebedingungen, die er durch Anämie oder O_2-Mangelatmung erzeugte: Die Leber reagiert empfindlich auf ein vermindertes O_2-Angebot, somit kann die Metabolisierung des anfallenden Laktats gestört werden. KESSLER u. Mitarb. (19a) berichteten, daß es schon in der Frühphase des hämorrhagischen Schocks zur Bildung anoxischer Herde in der Leber kommen kann. Die endokrin bedingten Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Hypoxie und Anoxie, vermehrte Glykogenolyse und Glykolyse (25a), spielen bei der Laktatanhäufung wahrscheinlich auch eine Rolle.

Zusammenfassend können wir sagen: Ausgeprägte arterielle Hypoxämie führt, bei Ausschaltung der kompensatorisch wichtigen verstärkten Atmung, innerhalb weniger Minuten zu einer Laktatanhäufung und

metabolischen Acidose, die bei unseren Versuchstieren den Tod herbeiführte. Mittelschwere Hypoxämien werden toleriert, solange keine cardiovasculären Schäden vorliegen. Bei akuter Kreislaufschädigung kommt es unter Hypoxiebedingungen, die bei intaktem Kreislauf toleriert werden, zu einer schweren Milchsäureacidose.

Literaturverzeichnis

1) ALPERT, N.: Lactate Production and Removal and the Regulation of Metabolism.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 119, 995 (1965)

2) ANDERSEN, O., SIGAARD, E., ENGEL, O., JORGENSEN, K., ASTRUP, P.: A mikro method for determination of pH, CO_2-tension, base excess and standard bicarbonat in capillary blood.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 12, 172 (1960)

3) BRODER, G., WEIL, H.: Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients.
Science 143, 1457 (1964)

4) BÜCHER, Th., CZOK, R., LAMPRECHT, W., LATZKO, E.: In: BERGMEYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse (Weinheim 1962).

5) CAIN, St.: Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia.
Amer.J.Physiol. 209, 604, (1965)

6) DISSMANN, W., THIMME, W.: Die Milchsäureacidose.
Der Internist, 11, 408 (1969)

7) EDHAG, O., ZETTERQUIST, S.: Peripheral circulatory adaption to exercise in restricted cardiac output. A hemodynamic and metabolic study in patients with complete heart block and arteficial pacemaker.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 21, 123 (1968)

8) EICHENHOLZ, A., MULHAUSEN, R., ANDERSON, W. and MC DONALD: Primary hypocapnia: a cause of metabolic acidosis.
J.Appl.Physiol. 17, 283 (1962)

9) ELDRIDGE, F.: Blood Lactate and Pyruvate in Pulmonary Insufficiency.
New Engl.J.Med. 274, 878 (1966)

10) ELDRIDGE, F., SALZER, J.: Effect of respiratory alkalosis on blood lactate and pyruvate in humans.
J.Appl.Physiol. 22, 461 (1967)

11) FIELD, M., BLOCK, J.B., LEVIN, R., RALL, D.P.: Significance of Blood Lactate Elevations Among Patients with Acute Leukemia and other Neoplastic Proliverative Disorders.
Amer.J.Med. 40, 528 (1966)

12) FLECKENSTEIN, A., DÖRING, H.J., KAMMERMEIER, H.: Einfluß von ß-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myocardfaser.
Klin.Wschr. 7, 343 (1968)

13) FRIEDEMANN, Th.E., HAUGEN, G.E. and KMIECIAK, Th.C.: The Level of Pyruvic and Lactic Acids and the Lactic-Pyruvic Ratio in the Blood of Human Subjects. The Effect of Fodd, Light Muscular Activity and Anoxia at High Altitude.
J.biol.Chem. 157, 673 (1945)

14) GALLITZ, T., HAIDER, M., JAHRMÄRKER, H., REIMANN, R.: Prognostische Indizes bei akutem Herzinfarkt. Vortrag SFB 37 (Restitution und Substitution innerer Organe), München 24.6.71.

15) HOHORST, H.J.: In: BERGMEYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. (Weinheim 1962)

16) HUCKABEE, W.E.: Relationship of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism. I. Effect of Infusion of Pyruvate or Glucose and of Hyperventilation. J.clin.Invest. 37, 244 (1958)

17) HUCKABEE, W.E.: Relationship of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism. III. Effect of Breathing Low-Oxygen Gases. J.clin.Invest. 37, 264 (1958)

18) HUCKABEE, W.E.: Relationship of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism. II. Exercise and Formation of O_2-Dept. J.clin.Invest. 37, 255 (1958)

19) HUCKABEE, W.E. and JUDSON, W.E.: The Role of Anaerobic Metabolism in the Performance of Mild Muscular Work. I. Relationship To Oxygen Consumption and Cardiac Output, and the Effect of Congestiv Heart Failure. J.clin.Invest. 37, 1577 (1958)

19a) KESSLER, M., THERMANN, M., LANG, H., HARTEL, W. und SCHNEIDER, H.: In: Schock: Stoffwechselveränderungen und Therapie. Schock-Symposium Freiburg 1970. F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart (1970) Seite 117

20) KEUL, J., KEPPLER, D. und DOLL, E.: Beziehung zwischen Standardbikarbonat, pH-Wert und Laktat- und Pyruvatkonzentration im Blut während und nach körperlicher Arbeit.
Dtsch.med.Wschr. 92, 66 (1967)

21) KENMURE, A.: Circulatory and Metabolic Effects of Oxygen in Myocardial Infarction.
Brit.med.J. 4, 360 (1968)

22) KÜBLER, W., BRETSCHNEIDER, H.J., VOSS, W., GEHL, H., WENTHE, F und COLAS, J.L.: Über die Milchsäure- und Brenztraubensäurepermeation aus dem hypothermen Myocard.
Pflüg.Arch.ges.Physiol. 287, 203 (1966)

23) LEPPLA, MANNEBACH, BECKER und HARBAUER: Experimentelle Untersuchungen zur Hyperlactatämie bei protrahierter Hyperventilation: Beitrag zur Pathogenese der "spontanen" Milchsäureacidose.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 73, 1056 (1967)

24) LOWENSTEIN, E. and ZAROFF, L.I.: Lactate-pyruvate ratio in surgically produced chronic hypoxemia in dogs.
Amer.J Physiol. 210, 69 (1966)

25) MC GREGOR, M., DOSSETOR, J.B.: Lacticacidosis: A Clinically Significant Aspect of Shock. Canad.med.Ass.J. 90, 673 (1964)

25a) MIGNONE, L.: In: Schock: Pathogenese und Therapie.- Metabolische Aspekte des Schocks. Springer-Verlag Berlin 1962, Seite 85

26) NEILL, W.A., JENSEN, P.E., RICH, G.B. and WERSCHKUL, J.D.: Effect of Decreased O_2 Supply to Tissue on the Lactate: Pyruvate Ratio in Blood. J.clin.Invest. 48, 1862 (1969)

27) OLSON, R.E.: "Excess Lactate" and Anaerobiosis. Ann.intern.Med. 59, 960 (1963)

28) PERETZ, D.I., SCOTT, H.M., DUFF, J., DOSSETOR, J.P., MACLEAN, L.D., MC GREGOR, M.: The Significance of Lacticacidemia in the Shock-Syndrome. Ann.N.Y.Acad.Sci. 119, 1133 (1965)

29) TAMISTO (Helsinki): Vortrag München 1970: Muskelschäden und Succinylcholin.

30) WEIL, M.H. und AFIFI, A.A.: In: Schock: Stoffwechselveränderungen und Therapie. Schock-Symposium Freiburg 1970. F.K.Schattauer-Verlag (1970) Seite 147

Lebenslauf

Am 25.9.1946 wurde ich in Aalborg in einem dänischen Internierungslager geboren. Meine Eltern, Fritz und Charlotte Krüger, flüchteten 1945 von Ostpreußen nach Dänemark. Im Jahre 1948 kamen wir nach Süddeutschland, wo wir zunächst in Freiburg wohnten. Dort besuchte ich 4 Jahre die Grundschule, danach das naturwissenschaftliche Rotteck-Gymnasium. 1962 zogen wir nach Singen, wo ich 1966 meine Reifeprüfung ablegte. Mit dem Sommersemester 1967 begann ich in München mein Medizinstudium. Im Frühjahr 1968 bestand ich das Vorphysikum, im Herbst 1969 das Physikum. Im Herbst 1972 werde ich das medizinische Staatsexamen antreten.